



Ministero delle Attività Produttive
Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività
Ufficio Italiano Brevetti e Marchi
Ufficio G2

REC'D 11 MAR 2004

WIPO

PCT

Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per:

N.

MI2003 A 000026

Invenzione Industriale



*Si dichiara che l'unità copia è conforme ai documenti originali
depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.*

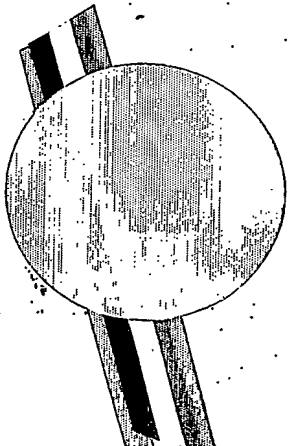
Inoltre Istanza di Annotazione depositata alla Camera di Commercio di Milano n. MIV002853 il 07/11/2003 (pag. 1).

Roma, li 18 FEB. 2004

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

IL DIRIGENTE

Pollo
dr. Pollo CARLOPPO

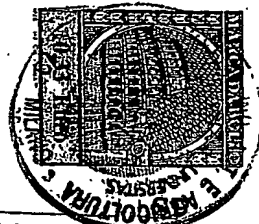


AL MINISTERO DELLE ATTIVITÀ PRODUTTIVE

UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO

MODULO A



A. RICHIEDENTE (I)

1) Denominazione **DINAMITE DIPHARMA S.p.A. in forma abbreviata DIPHARMA S.P.A.**
Residenza **Basiliano (Udine)** codice **00158520304**

2) Denominazione _____
Residenza _____ codice _____

B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

cognome nome **Bianchetti Giuseppe ed altri** cod. fiscale _____
denominazione studio di appartenenza **Bianchetti Bracco Minoja s.r.l.**
via **Rossini** n. **8** città **Milano** cap **20122** (prov) **MI**

C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario

via _____ n. _____ città _____ cap _____ (prov) _____

D. TITOLO

classe proposta (sez/cl/sci) _____ gruppo/sottogruppo _____
"Procedimento per la preparazione di acido benzo[d]isossazol-3-il-
metansolfonico"

ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO:

E. INVENTORI DESIGNATI

cognome nome

SE ISTANZA: DATA ____/____/____

N° PROTOCOLLO _____

1) **Razzetti Gabriele** 3) **Castaldi Graziano**
2) **Mantegazza Simone** 4) **Allegrini Pietro**

F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione	tipo di priorità	numero di domanda	data di deposito	allegato S/R
1) _____	_____	_____	____/____/____	_____
2) _____	_____	_____	____/____/____	_____

G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA CULTURE DI MICRORGANISMI, denominazione

H. ANNOTAZIONI SPECIALI

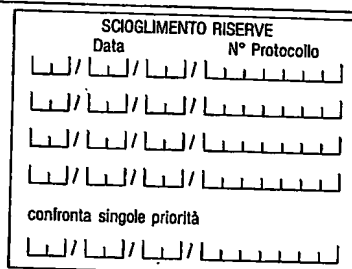


DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

N. es. _____

Doc.	Prov.	n. pag.	n. lav.	RIS
1)	<input checked="" type="checkbox"/>	13	_____	_____
2)	<input checked="" type="checkbox"/>	_____	_____	_____
3)	<input checked="" type="checkbox"/>	_____	_____	_____
4)	<input checked="" type="checkbox"/>	_____	_____	_____
5)	<input checked="" type="checkbox"/>	_____	_____	_____
6)	<input checked="" type="checkbox"/>	_____	_____	_____
7)	<input checked="" type="checkbox"/>	_____	_____	_____

riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare) _____
disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare) _____
lettera d'incarico, procura o intermento procura generale **XXXXXXXXXXXXXXXXXX** _____
designazione inventore _____
documenti di priorità con traduzione in italiano _____
autorizzazione o atto di cessione _____
nominativo completo del richiedente _____



8) attestati di versamento, totale Euro

Centottantotto/51#COMPILATO IL **10/01/2003**

FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I)

Bracco Mauro

obbligatorio

CONTINUA SI/NO **NO**

DEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO

SICAMERA DI COMMERCIO IND. ART. E AGR. DI **MILANO****MILANO**

VERBALE DI DEPOSITO

NUMERO DI DOMANDA

MI2003A 000026

Reg. A.

codice **155**L'anno **DUEMILATRE**

il giorno _____

GENNAIOdel mese di **GENNAIO**

Il(I) richiedente(i) sopra/predicato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda di brevetto per invenzione industriale, depositando _____ fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto soprariportato.

ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

IL DEPOSITANTE

Mauro Bracco

timbro dell'Ufficio

L'UFFICIALE ROGANTE

M. CORTONESE

RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE, DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

NUMERO DOMANDA MI2003A 000026

REG. A

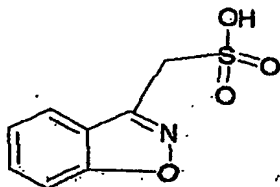
DATA DI DEPOSITO 10/01/2003NUMERO BREVETTO DATA DI RILASCIO / /

a. titolo

Procedimento per la preparazione di acido benzo[d]isossazol-3-il-
metansolfonico"

L. RIASSUNTO

Procedimento per la preparazione di acido benzo[d]isossazol-3-il-
metansolfonico, avente formula (I),



(I)
o di un suo sale, utile come intermedio nella preparazione di zonisamide.

M. DISEGNO



73 M Descrizione del brevetto per invenzione industriale avente per titolo:

I/mc **"PROCEDIMENTO PER LA PREPARAZIONE DI ACIDO
BENZO[D]ISSOAZOL-3-IL-METANSOLFONICO"**

a nome : **DINAMITE DIPHARMA S.p.A. in forma abbreviata
DIPHARMA S.p.A.**

con sede in : **Basiliano (Udine)**

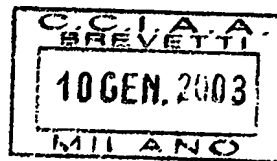
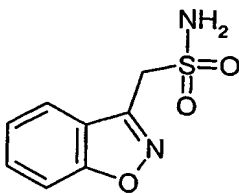
MI 2003 A 0 0 0 0 2 6

* * *

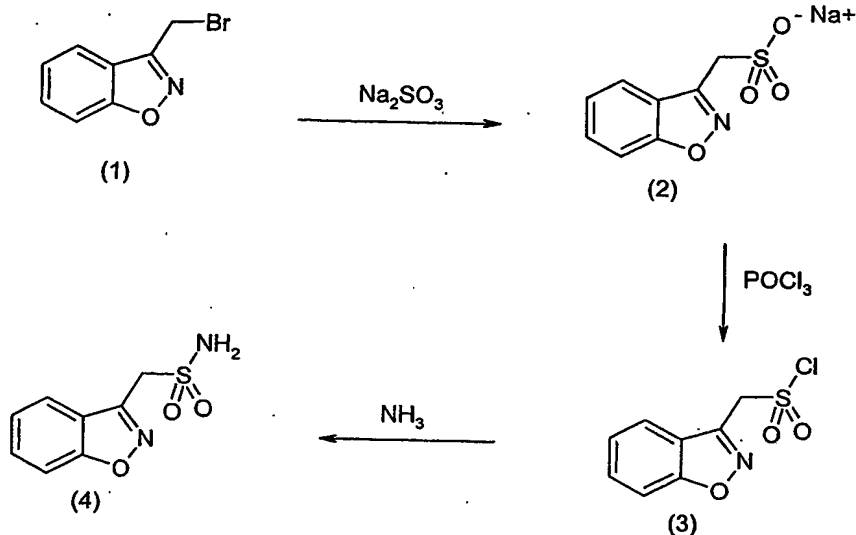
La presente invenzione riguarda un procedimento per la preparazione di acido benzo[d]isossazol-3-il-metansolfonico od un suo sale, utile come intermedio nella preparazione di zonisamide.

SFONDO DELL'INVENZIONE

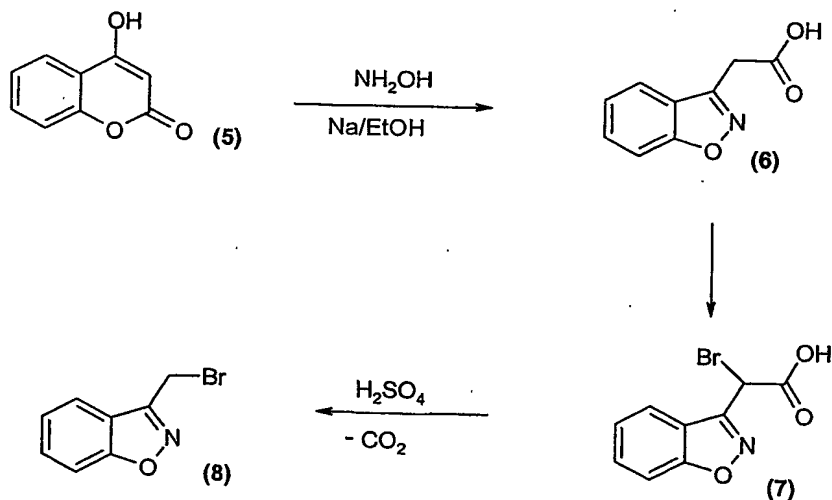
Zonisamide, o 3-(sulfamilmetil)-benzo[d]isossazolo, è un noto farmaco dotato di attività antiepilettica, anticonvulsivante ed antineurotossica, appartenente alla classe delle solfonamidi, ed avente la seguente formula:



Un processo per la preparazione di zonisamide, descritto in US 4,172,896, comprende la solfonazione con sodio solfito di 3-bromometil-benzo[d]isossazolo (1) ad ottenere il sale sodico dell'acido benzo[d]isossazol-3-il-metansolfonico (2) che viene quindi trasformato nel corrispondente solfonilcloruro (3) per trattamento con ossicloruro di fosforo. La reazione di quest'ultimo con ammoniacca gassosa fornisce zonisamide (4), come qui sotto riportato.



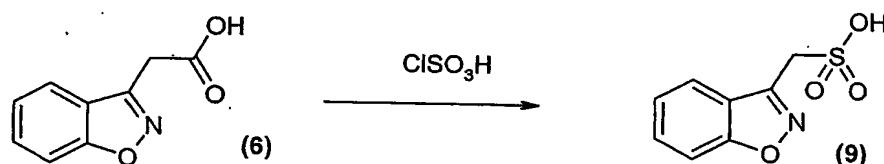
Il composto di partenza (1) non è disponibile in commercio. La sua preparazione è descritta in BE 624463; Chem. Pharm. Bull. 24 (1976) p. 632; e Chim. Ter. 7 (1972) p.127 a partire dalla 4-idrossicumarina (5), secondo il seguente schema:



La idrossicumarina (5) viene convertita per trattamento con idrossilammina in acido benzo[d]isossazol-3-il-acetico (6) che viene bromurato in posizione alfa al gruppo carbossi a dare acido benzo[d]isossazol-3-il-bromoacetico (7) da cui viene ottenuto il 3-bromometil-benzo[d]isossazolo (8) per decarbossilazione. Lo sviluppo di questo processo è limitato dal fatto che l'intermedio (1) di partenza non è

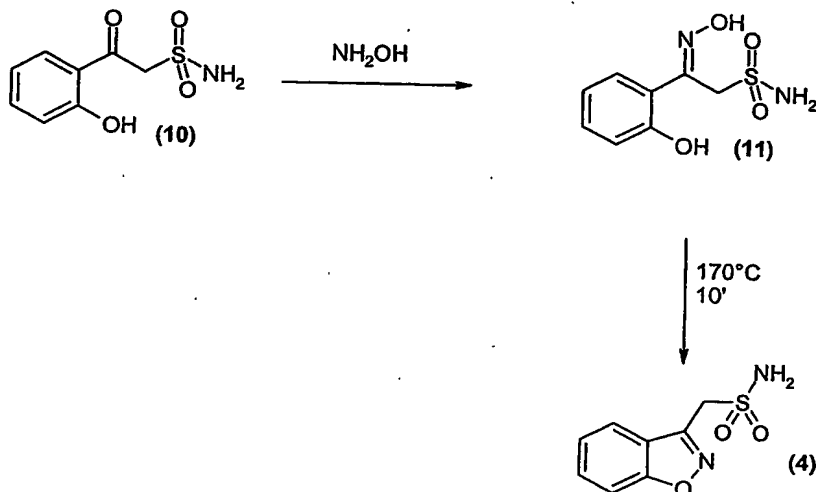
disponibile in commercio e pertanto la preparazione di zonisamide risulta molto laboriosa. Infatti, la reazione di Posner per la preparazione dell'acido (6) richiede l'uso di sodio metallico. Inoltre, quando il sodio metallico è usato in soluzione alcolica, insieme all'acido (6) si ottiene una rilevante quantità di O-idrossi-acetofenone-ossima come sottoprodotto di reazione. Inoltre, la reazione di decarbossilazione a dare il composto (8) richiede condizioni drastiche, in quanto viene effettuata in presenza di un largo eccesso di acido solforico al 50%, a temperatura di riflusso, con conseguente difficoltà di isolamento del prodotto ottenuto.

Sono noti vari metodi alternativi per la preparazione di zonisamide. Ad esempio, JP 53077057 riporta la formazione dell'intermedio (9) acido benzo[d]isossazol-3-il-metansolfonico per solfonazione diretta dell'acido benzo[d]isossazol-3-il-acetico (6) con cloridrina solfonica/diossano.



L'uso di cloridrina solfonica e diossano, prodotti altamente tossici e di non agevole manipolazione, è ovviamente svantaggioso.

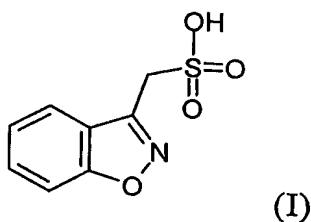
JP 54163510 descrive la sintesi della zonisamide (4) a partire da 2-(2-idrossi-fenil)-2-oxo-etansolfonammide (10) per formazione della corrispondente 2-idrossiimmino-2-(2-idrossi-fenil) etansolfonammide (11) e successiva ciclizzazione termica.



I maggiori svantaggi di questa via sintetica sono la non disponibilità in commercio del prodotto di partenza (10) e la bassa resa (circa 6%, calcolato sull'ultimo passaggio). Rimane quindi la necessità di un metodo alternativo che consenta la preparazione di zonisamide nella forma più pura possibile e con resa elevata, così da permetterne l'applicazione nella preparazione su scala industriale.

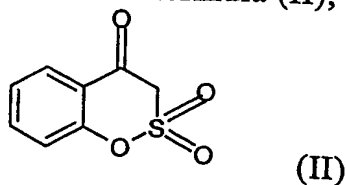
DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

Oggetto della presente invenzione è un procedimento per la preparazione dell'acido benzo[d]isossazol-3-il-metansolfonico, avente formula (I), o di un suo sale,



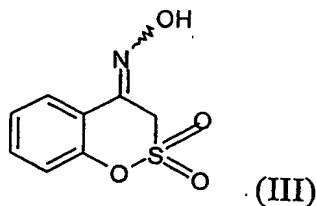
comprendente:

la reazione del chetosultone di formula (II),



con idrossilamina, a dare la corrispondente ossima di formula (III);





e trattamento di detta ossima con un agente basico.

Sali adatti dell'acido benzo[d]isossazol-3-il-metansolfonico di formula (I) sono ad esempio i sali alcalini o alcalino-terrosi, in particolare i sali di sodio, potassio, litio, calcio o bario, preferibilmente litio.

L'invenzione ha inoltre per oggetto, in quanto nuovi composti, sia il sale di litio dell'acido benzo[d]isossazol-3-il-metansolfonico sia l'ossima di formula (III) e i suoi isomeri.

Il chetosultone di formula (II) è noto e può essere ottenuto con metodi noti a costi relativamente contenuti, ad esempio in accordo Int. J. Sulfur. Chem., Part A, (1992), 2(4), 249-255.

La reazione tra il chetosultone di formula (II) e idrossilamina a dare la corrispondente ossima di formula (III) può essere condotta ad una temperatura variante da circa 5 a circa 100°C, preferibilmente a temperatura compresa tra circa 15 e circa 40°C. La reazione viene condotta in acqua, in un solvente organico o in loro miscele. Il solvente organico può essere un solvente organico protico, ad esempio un C1-C6 alcanolo, in particolare metanolo, etanolo o isopropanolo; un idrocarburo alogenato, ad esempio cloroformio o diclorometano; un idrocarburo aromatico, ad esempio benzene o toluene; un etere, ad esempio dietil etere o tetraidrofurano; oppure un estere alchilico di un acido carbossilico, ad esempio acetato di etile.

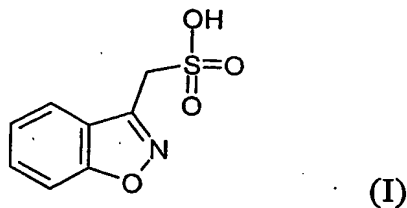
L'idrossilamina può essere impiegata sia come soluzione acquosa, oppure ottenuta in situ nell'ambiente di reazione da un suo sale, ad esempio

solfato, nitrato o cloruro, per reazione con un opportuno agente basico, ad esempio idrossido di sodio, carbonato di sodio o basi organiche, ad esempio trietilammina. L'ossima di formula (III) che si ottiene, se desiderato, può essere cristallizzata da C1-C4 alcanoli o miscele acquose di C1-C4 alcanoli.

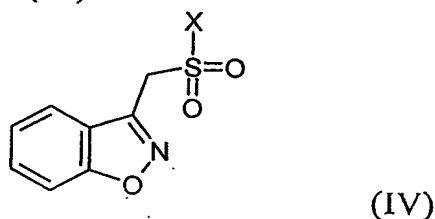
Infine, l'ossima di formula (III) per trattamento con un agente basico, preferibilmente un idrossido alcalino o alcalino terroso, si trasforma spontaneamente nel corrispondente sale dell'acido benzo[d]isossazol-3-il-metansolfonico, avente formula (I). L'agente basico può essere utilizzato con un rapporto di reazione da circa uno a due equivalenti rispetto alla quantità di ossima, preferibilmente in quantità stechiometrica. La trasformazione può essere condotta in acqua o in un solvente organico, ad esempio tetraidrofurano od un C1-C4 alcanolo, o miscele di tale solvente organico con acqua. Preferibilmente la reazione viene condotta in acqua. La reazione viene preferibilmente condotta ad una temperatura compresa tra circa -20°C e la temperatura di riflusso del solvente, in particolare a temperatura ambiente. Il sale di un composto di formula (I), così ottenuto, può essere isolato come tale o, se desiderato, convertito nel suo acido libero con metodi noti. Il processo dell'invenzione permette di ottenere l'acido benzo[d]isossazol-3-il-metansolfonico, od un suo sale, con un minor impatto ambientale, in forma più pura ed in rese maggiori rispetto al metodo descritto in US 4,172,896. Questo è particolarmente apprezzabile quando l'ossima di formula (III) viene trattata con idrossido di litio. Infatti, il trattamento con questo specifico agente basico permette di ottenere l'acido benzo[d]isossazol-3-il-metansolfonico in forma più pura ed in rese maggiori che non operando con diversi agenti basici.

Il processo dell'invenzione consente di ottenere zonisamide a costi inferiori e con un grado di purezza superiore rispetto al procedimento di US 4,172,896.

Un ulteriore oggetto dell'invenzione è un procedimento per la preparazione di zonisamide, comprendente il trattamento dell'acido benzo[d]isossazol-3-il-metansolfonico, di formula (I), o un suo sale,



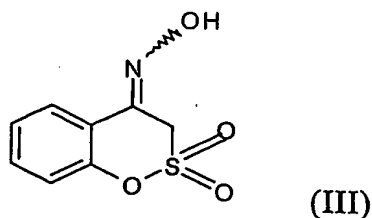
con un agente alogenante ad ottenere un benzo[d]isossazol-3-il-metansulfonil alogenuro di formula (IV)



dove X è alogeno, preferibilmente cloro o bromo,

e suo trattamento con ammoniaca;

caratterizzato dal fatto che l'acido benzo[d]isossazol-3-il-metansolfonico, di formula (I), o un suo sale, è ottenuto mediante un procedimento comprendente il trattamento di un composto di formula (III) con un agente basico



Preferibilmente, l'agente basico è litio idrossido.

Un opportuno agente alogenante è fosforo ossicloruro o fosforo ossibromuro.

I passaggi che permettono la conversione di un composto di formula (I), od un suo sale, in un composto di formula (IV), e quindi in zonisamide, possono essere condotti in accordo a US 4,172,896.

Un ulteriore oggetto dell'invenzione è il prodotto zonisamide, cioè 3-(sulfamilmetil)-benzo[d]isossazolo, come ottenibile dal procedimento della presente invenzione.

Oggetto dell'invenzione è anche una composizione farmaceutica contenente un opportuno diluente e/o veicolante, caratterizzata dal fatto che essa contiene come principio attivo zonisamide come ottenibile dal procedimento della presente invenzione.

I seguenti esempi illustrano ulteriormente l'invenzione.

Esempio 1: Preparazione dell'ossima di formula (III)

Ad una soluzione di chetosultone di formula (II) (50,0 g; 252,5 mmoli) in 150 ml di metanolo, si aggiunge a temperatura ambiente idrossilammina cloridrato (18,0 g; 252,5 mmoli). Alla sospensione si gocciola in circa 1 ora trietilammina (25,5 g; 252,5 mmoli). La soluzione ottenuta si lascia sotto agitazione per 1-2 ore, poi si diluisce con 300 ml di acqua. Precipita la corrispondente ossima di formula (III) che viene filtrata e lavata con acqua. (50.3 g; resa: 95%).

Esempio 2: Preparazione dell'ossima di formula (III)

Ad una soluzione di chetosultone di formula (II) (50,0 g; 252,5 mmoli) in 500 ml di diclorometano, si aggiunge a temperatura ambiente idrossilammina cloridrato (18,0 g; 252,5mmoli). Alla sospensione si gocciola in circa 1 ora trietilammina (25,5 g; 252,5 mmoli). La soluzione ottenuta si lascia sotto agitazione per 1-2 ore, poi si lava con 300-ml di acqua. Il solvente



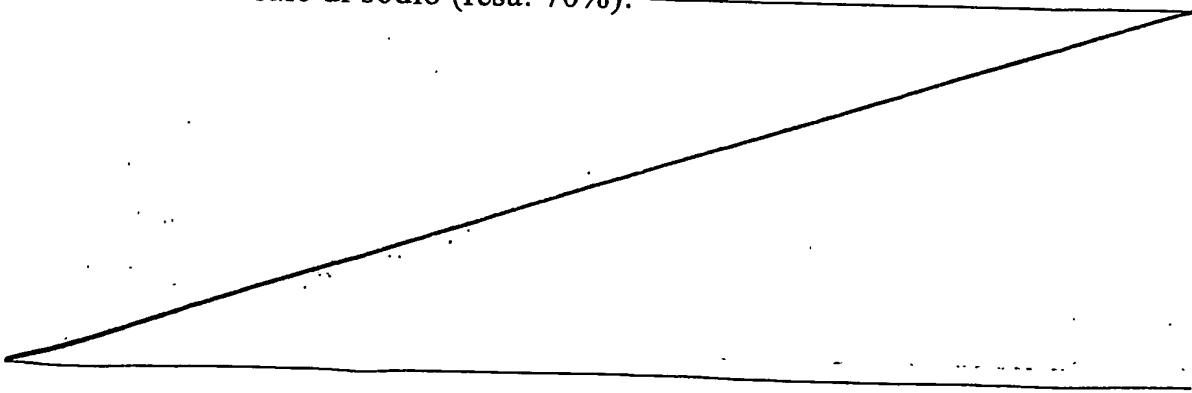
viene evaporato ed il residuo viene ricristallizzato da toluene (650 ml). Si ottiene così la corrispondente ossima di formula (III) (40,2 g; resa: 76%).

Esempio 3: Preparazione dell'acido benzo[d]isossazol-3-il-metansolfonico sale di litio (I).

Ad una sospensione di ossima di formula (III) (50 g; 265,7 mmoli) in 250 ml di acqua si gocciola una soluzione 2 M di litio idrossido (134 ml; 265,7 mmoli) in acqua. Dopo 3 ore di reazione a temperatura ambiente si evapora la soluzione a residuo, quindi si aggiunge toluene e si rimuove azeotropicamente l'umidità residua. Il prodotto viene quindi filtrato ed essiccato sotto vuoto. Si ottengono 48 g di acido benzo[d]isossazol-3-il-metansolfonico sale di litio (resa: 85%).

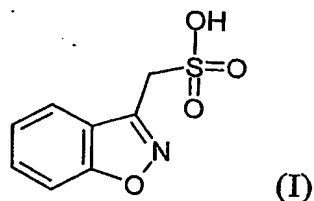
Esempio 4: Preparazione dell'acido benzo[d]isossazol-3-il-metansolfonico sale di sodio (I).

Ad una sospensione di ossima di formula (III) (50 g; 265,7 mmoli) in 250 ml di acqua si gocciola una soluzione 2 M di sodio idrossido (134 ml; 265,7 mmoli) in acqua. Dopo 3 ore di reazione a temperatura ambiente si evapora la soluzione a residuo, quindi si aggiunge toluene e si rimuove azeotropicamente l'umidità residua. Il prodotto viene quindi filtrato ed essiccato sotto vuoto. Si ottengono 43 g di acido benzo[d]isossazol-3-il-metansolfonico sale di sodio (resa: 70%).



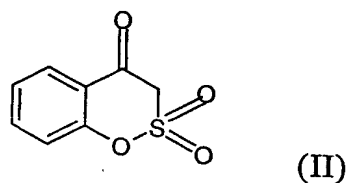
RIVENDICAZIONI

1. Procedimento per la preparazione dell'acido benzo[d]isossazol-3-il-metansolfonico di formula (I), o di un suo sale,

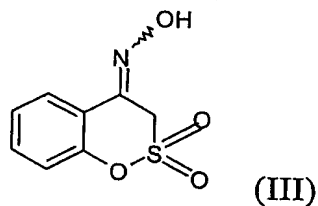


comprendente:

la reazione del chetosultone di formula (II),

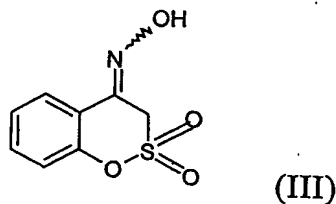


con idrossilamina, a dare la corrispondente ossima di formula (III)



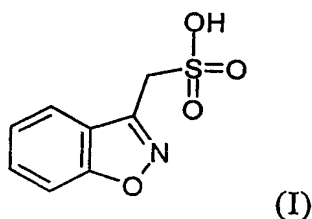
e il trattamento di detta ossima con un agente basico.

2. Procedimento secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che l'agente basico è un idrossido alcalino o alcalino terroso.
3. Procedimento secondo la rivendicazione 2, caratterizzato dal fatto che l'agente basico è litio idrossido.
4. Sale di litio dell'acido benzo[d]isossazol-3-il-metansolfonico.
5. Un composto di formula (III)

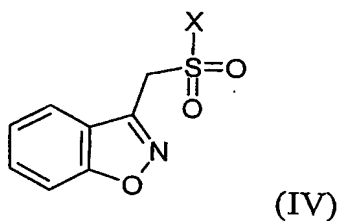


e suoi isomeri.

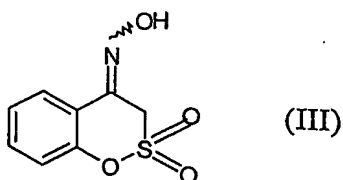
6. Procedimento per la preparazione di zonisamide, comprendente il trattamento dell'acido benzo[d]isossazol-3-il-metansolfonico, di formula (I), o un suo sale,



con un agente alogenante ad ottenere un benzo[d]isossazol-3-il-metansulfonil alogenuro di formula (IV)



dove X è alogeno, e suo trattamento con ammoniaca; caratterizzato dal fatto che l'acido benzo[d]isossazol-3-il-metansolfonico, di formula (I), o un suo sale, è ottenuto mediante un procedimento comprendente il trattamento un composto di formula (III) con un agente basico



7. Procedimento secondo la rivendicazione 6, caratterizzato dal fatto che l'agente basico è litio idrossido.

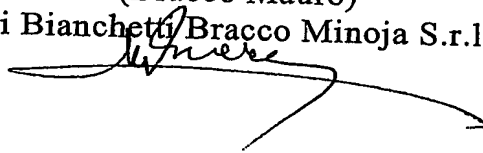
8. Zonisamide (3-(sulfamilmetil)-benzo[d]isossazolo), come ottenibile dal

procedimento delle rivendicazioni 6 o 7.

9. Composizione farmaceutica contenente come principio attivo zonisamide come ottenibile dal procedimento delle rivendicazione 6 o 7 in miscela con veicoli e/o eccipienti opportuni.

Milano, 10 gennaio 2003

Il Mandatario
(Bracco Mauro)
di Bianchetti/Bracco Minoja S.r.l.





6973 M	On.le Ministero delle Attività Produttive
6993 M	Ufficio Italiano Brevetti e Marchi
7005 M	
7014 M	La società DINAMITE DIPHARMA S.p.A. in forma abbreviata
	DIPHARMA S.p.A. , di nazionalità italiana, con sede in Mereto di
	Tomba (Udine), ed elettivamente domiciliata a tutti gli effetti di legge
	presso i mandatarî Signori Bianchetti Giuseppe ed altri (vedi lettera
	d'incarico) di Bianchetti Bracco Minoja S.r.l. - Via Rossini, 8 - Milano
	<u>fa domanda di annotazione</u>
	per cambio della sede legale
	da: Basiliano (Udine)
	a: Mereto di Tomba (Udine)
	relativamente alle seguenti domande di brevetto per invenzione
	industriale:
	- N. MI2003A000026 dep. il 10.01.2003;
	- N. MI2003A000328 dep. il 25.02.2003;
	- N. MI2003A000491 dep. il 14.03.2003;
	- N. MI2003A000617 dep. il 28.03.2003.
	Documentazione allegata:
	1) Lettera d'incarico.
	Distinti saluti.
	Milano, 7 novembre 2003
	Il Mandatario (Banfi Paolo) di Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.

